

## EP0416401

### Publication Title:

PROCESS OF USING PHOSPHOLIPID DERIVATIVES TO INHIBIT  
MULTIPLICATION OF THE HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS

### Abstract:

The present invention is concerned with the use of compounds of the general formula: (I) and of the pharmacologically acceptable salts thereof, as well as of the optical isomers thereof for the preparation of pharmaceutical compositions with antiviral action. The present invention also provides new phospholipid derivatives.

-----  
Data supplied from the esp@cenet database - <http://ep.espacenet.com>



12 **EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

21 Anmeldenummer: 90116298.2

51 Int. Cl.<sup>5</sup>: **C07F 9/10, A61K 31/685**

22 Anmeldetag: 25.08.90

30 Priorität: 02.09.89 DE 3929217

43 Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
13.03.91 Patentblatt 91/11

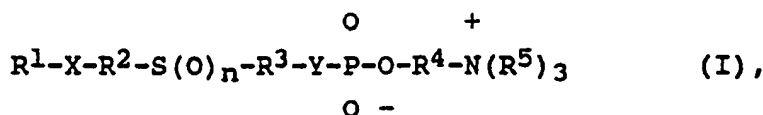
64 Benannte Vertragsstaaten:  
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL SE

71 Anmelder: **BOEHRINGER MANNHEIM GMBH**  
Sandhofer Strasse 116  
W-6800 Mannheim 31(DE)

72 Erfinder: **Herrmann, Dieter, Dr. med.**  
An der Neckarspitze 13  
W-6900 Heidelberg(DE)  
Erfinder: **Bosles, Elmar, Dr. phil. nat.**  
Delpstrasse 11  
W-6940 Weinheim(DE)  
Erfinder: **Zilch, Harald, Dr. rer. nat.**  
Alsenweg 24  
W-6800 Mannheim 31(DE)  
Erfinder: **Koch, Edith, Dr. rer. nat.**  
Langonerstrasse 18  
W-8122 Penzberg(DE)

54 Verwendung von Phospholipid-Derivaten als antivirale Arzneimittel und neue Phospholipide.

57 Verwendung von Phospholipid-Derivaten der Formel I



in der

X einen Valenzstrich, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Aminocarbonyl-, Carbonylamino- oder die Ureidogruppe -NH-CO-NH- oder einen C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkylen- oder Phenylenrest,

Y ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

R<sup>1</sup> ein Wasserstoffatom, einen geradkettigen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten Alkylrest mit 1-18 Kohlenstoffatomen, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Phenyl-, Halogen-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylmercapto-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxycarbonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkansulfinyl- oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkansulfonylgruppen substituiert ist,

R<sup>2</sup> einen geradkettigen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten Alkylrest mit 1-18 Kohlenstoffatomen, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Halogen-, Phenyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxycarbonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylmercapto-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkansulfinyl- oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkansulfonylgruppen substituiert ist,

R<sup>3</sup> eine gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituierte, geradkettige oder verzweigte, gesättigte oder ungesättigte Alkylkette mit 2-8 Kohlenstoffatomen,

R<sup>4</sup> eine geradkettige oder verzweigte Alkylkette mit 2-4 Kohlenstoffatomen,

R<sup>5</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder eine C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylgruppe und

n die Zahlen 0, 1 oder 2 bedeuten,

deren pharmakologisch unbedenkliche Salze sowie optische Isomere zur Herstellung von Arzneimitteln mit

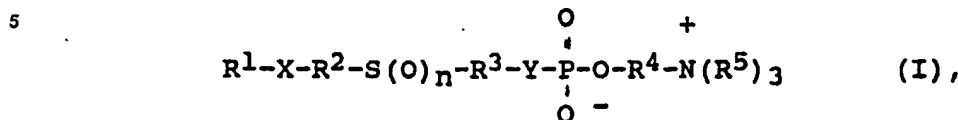
EP 0 416 401 A2

antiviraler Wirkung, sowie neue Phospholipid-Derivate.

# VERWENDUNG VON PHOSPHOLIPID-DERIVATEN ALS ANTIVIRALE ARZNEIMITTEL UND NEUE PHOSPHOLIPIDE

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die neue Verwendung von Phospholipid-Derivaten als antivirale Arzneimittel.

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von Verbindungen der Formel I



in der  
 X einen Valenzstrich, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Aminocarbonyl-, Carbonylamino- oder die Ureidogruppe -NH-CO-NH- oder einen C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkylen- oder Phenylenrest,  
 Y ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,  
 R<sup>1</sup> ein Wasserstoffatom, einen geradkettigen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten Alkylrest mit 1-18 Kohlenstoffatomen, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Phenyl-, Halogen-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylmercapto-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxycarbonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkansulfinyl- oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkansulfonylgruppen substituiert ist,  
 R<sup>2</sup> eine geradkettige oder verzweigte, gesättigte oder ungesättigte Alkylkette mit 1-18 Kohlenstoffatomen, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Halogen-, Phenyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxycarbonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylmercapto-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkansulfinyl- oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkansulfonylgruppen substituiert ist,  
 R<sup>3</sup> eine geradkettige oder verzweigte, gesättigte oder ungesättigte Alkylkette mit 2-8 Kohlenstoffatomen, wobei eine Methylengruppe durch einen C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkanring ersetzt sein kann und die gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Hydroxy-, Halogen-, Nitril-, eine C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl-, Phenyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkoxycarbonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkylcarbamoyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkylmercapto-, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkansulfinyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkansulfonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Acylaminogruppe oder durch C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkoxy substituiert ist, das wiederum durch Phenyl, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkylmercapto, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkansulfinyl, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkansulfonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Acylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkoxycarbonyl, Nitril, Hydroyl, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkoxy oder C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkylcarbamoyl substituiert sein kann,  
 R<sup>4</sup> eine geradkettige oder verzweigte Alkylkette mit 2-4 Kohlenstoffatomen,  
 R<sup>5</sup> Wasserstoff oder eine C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylgruppe und die drei Substituenten R<sup>5</sup> am Stickstoffatom gleich oder verschieden sein können, und  
 n die Zahlen 0, 1 oder 2 bedeuten,  
 deren pharmakologisch unbedenkliche Salze sowie optische Isomere zur Herstellung von Arzneimitteln mit antiviraler Wirkung.

In der Europäischen Patentschrift EP-B-50,327 werden schwefelhaltige Phospholipide mit der oben angegebenen Struktur beschrieben, sowie deren Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln. In dieser Patentschrift ist jedoch ausschließlich die cancerostatische Wirkung dieser Phospholipide beschrieben, die sich insbesondere zur Herstellung von Antitumormitteln eignen.

Aus Gazz. Chim. Ital. 116, 25 (1986) ist die Verbindung 3-Hexadecylmercapto-2-hexadecyloxypropyl-1-phosphorsäure-monocholinester mit potentiell immunstimulierender Wirkung bereits literaturbekannt.

Es wurde nun überraschenderweise gefunden, daß diese Phospholipide eine ausgeprägte antivirale Wirkung aufweisen, und sich daher besonders gut zur Behandlung von viralen bzw. retro-viralen Infektionen eignen. Virale Infektionen von Säugern, insbesondere des Menschen, sind weit verbreitet. Trotz intensiver Bemühungen ist es bisher nicht gelungen, Chemotherapeutika bereitzustellen, die ursächlich oder symptomatisch mit dem viral oder retroviral bedingten Krankheitsgeschehen mit erkennbar substantiellem Erfolg interferieren. Es ist heutzutage nicht möglich, bestimmte Viruserkrankungen, wie zum Beispiel das Acquired Immune Deficiency Syndrom (AIDS), den AIDS-related-complex (ARC) und deren Vorstadien, Herpes-, Cytomegalie-Virus (CMV) -, Influenza- und andere Virusinfektionen zu heilen oder chemotherapeutisch deren Symptome günstig zu beeinflussen. Derzeit steht beispielsweise für die Behandlung von AIDS fast ausschließlich das 3'-Azido-3'-deoxythymidin (AZT), bekannt als Zidovudine oder Retrovir<sup>®</sup>, zur Verfügung. AZT ist jedoch durch eine sehr enge therapeutische Breite bzw. durch bereits im therapeutischen Bereich auftretende, sehr schwere Toxizitäten charakterisiert (Hirsch, M.S. (1988) J.Infec.Dis. 157, 427-431).

Es besteht daher ein sehr großes Bedürfnis an Chemotherapeutika, die möglichst spezifisch mit viral oder retroviral bedingten Erkrankungen oder deren Symptomen interferieren, ohne jedoch die anderen,

normal ablaufenden natürlichen Körperfunktionen zu beeinflussen.

Der vorliegenden Erfindung lag daher die Aufgabe zugrunde, anti-viral wirksame Mittel und neue Phospholipid-Derivate zur Verfügung zu stellen.

Diese Aufgabe wird durch die in den Ansprüchen gekennzeichneten Merkmale gelöst.

- 5 Die Phospholipide der Formel I hemmen sehr spezifisch die Virusvermehrung, wobei insbesondere folgende Viren zu nennen sind: HIV, Herpes, Sendai, Cytomegalie (CMV), Influenza, Parainfluenza, Epstein-Barr (EBV), Vesikular Stomatitis Virus (VSV), Hepatitis, Meningitis, Enzephalitis, etc.. Die genannten Verbindungen können vorteilhaft prophylaktisch oder therapeutisch bei der Behandlung von allen Krankheiten eingesetzt werden, bei denen eine virale bzw. retrovirale Infektion von pathophysiologischer, symptoma-

10 tischer oder klinischer Relevanz ist.

Bei den Phospholipiden der Formel I bedeutet Alkyl in dem Substituenten R<sup>5</sup> einen Kohlenwasserstoffrest mit 1-6 Kohlenstoffatomen, insbesondere den Methyl- oder Ethylrest.

- Die Alkylkomponenten der unter der Definition von R<sup>1</sup>-R<sup>3</sup> genannten Substituenten, wie z.B. die Alkoxy-, Alkoxycarbonyl-, Alkylmercapto-, Alkansulfinyl- oder Alkansulfonylgruppe, bedeuten in allen Fällen Reste mit einer Kettenlänge von 1-20 C-Atomen. Insbesondere kommen solche Reste mit einer Kettenlängen von 15 mindestens 8, bevorzugt 10 C-Atomen und höchstens bis zu 18, bevorzugt bis zu 16 oder 15 C-Atomen in Frage, wie z.B. Alkylteile mit 8-18, insbesondere 8-16, 8-15, 10-16 oder 10-15 Kohlenstoffatomen. Beispiels-

haft seien die Octadecylmercapto-, Tetradecyloxy- oder Octylmercaptogruppe genannt. Unter einer C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Acylaminogruppe versteht man insbesondere eine C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkylcarbonylaminogruppe.

- 20 Die Cycloalkylenreste der Gruppe X sind Reste mit 3-8 Kohlenstoffatomen, insbesondere der Cyclopropylen-, Cyclopentyl- und Cyclohexylenrest.

Cycloalkanringe, die auch Bestandteil der Alkylkette der Gruppe R<sup>3</sup> sein können, sind der Cyclopentan-, Cyclohexan- und der Cycloheptanring, wobei die Ringe noch durch eine C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylgruppe substituiert sein können. In diesem Sinne kommen für R<sup>3</sup> beispielsweise eine C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkylen- oder C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkylengruppe in Frage.

- 25 Cycloalkylen- oder C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkylengruppe in Frage.

Halogen bedeutet Fluor, Chlor, Brom und Jod, vorzugsweise jedoch Fluor.

Die Gruppe R<sup>1</sup>-X-R<sup>2</sup> bedeutet für den Fall, daß X einen Valenzstrich darstellt, eine Alkylgruppe mit bis zu 20 Kohlenstoffatome, die geradkettig oder verzweigt, gesättigt oder ungesättigt sein kann. Als geradkettige Gruppen kommen vorzugsweise der Eicosyl-, Octadecyl-, Heptadecyl-, Hexadecyl-, Tetradecyl-, Dodecyl- und der Octylrest in Frage.

- 30 Dodecyl- und der Octylrest in Frage.

In der Definition von R<sup>1</sup>-R<sup>3</sup> versteht man unter der ungesättigten Alkylgruppe insbesondere Alkylgruppen, die bis zu vier Doppelbindungen enthalten, vorzugsweise jedoch ein oder zwei Doppelbindungen.

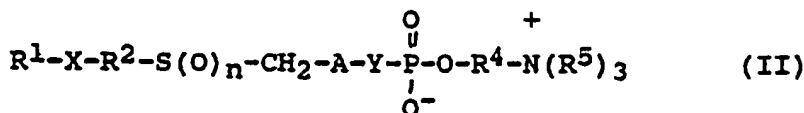
- Die Gruppe R<sup>3</sup> besteht bevorzugt aus einer -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Gruppe, deren mittlere Methylengruppe ein oder zweifach durch Alkyl-, Alkoxy-, Alkylmercapto-, Alkansulfinyl-, Alkansulfonyl-, Alkoxyalkylen-, Benzyloxy-, Hydroxy- oder Halogen substituiert sein kann und die gegebenenfalls an den Kohlenstoffatomen C<sup>1</sup>-C<sup>3</sup> durch Alkylgruppen substituiert sein kann, wobei diese auch einen Ring bilden können.

Bevorzugte Verbindungen der Formel I sind insbesondere Derivate des Propanol-(1)-, Propanol-(2)- bzw. Propanthiol-(1)-phosphorsäuremonocholinesters, wobei die 3-Stellung des Propanols durch einen Alkylmercapto-, Alkansulfinyl- oder Alkansulfonylrest und gegebenenfalls auch in 1-Stellung oder 2-Stellung substituiert ist.

- 40 substituiert ist.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind jedoch auch neue Verbindungen, die eine Auswahl aus den in der EP-B-50,327 beschriebenen schwefelhaltigen Phospholipiden darstellen. Es hat sich gezeigt, daß insbesondere Phospholipide der Formel II

45



50

eine gute antivirale Wirkung aufweisen, in der

A die Gruppe -CH(Z)-CH<sub>2</sub>- oder -CH(CH<sub>2</sub>-Z)

bedeutet, und

- Z eine C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkoxycarbonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkylaminocarbonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkylmercapto-, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkansulfinyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkansulfonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkylcarbonyl-amino- oder C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkoxygruppe darstellt, und die übrigen Reste R<sup>1</sup>, X, R<sup>2</sup>, n, Y, R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> im wesentlichen die oben angegebene Bedeutung haben. Die Alkylteile der zuvor genannten Reste haben insbesondere eine Kettenlänge von mindestens 8, bevorzugt 10 C-Atomen und höchstens bis zu 18, bevorzugt bis zu 16 oder 15 C-Atomen.

In der allgemeinen Formel I und II zeigen insbesondere solche Phospholipide eine gute antivirale Wirkung, wenn sie durch die folgenden Merkmale gekennzeichnet sind:

R<sup>1</sup> bedeutet vorzugsweise eine geradkettige C<sub>5</sub>-C<sub>15</sub>-Alkylgruppe, die durch eine C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxygruppe substituiert sein kann. Bevorzugt ist R<sub>1</sub> eine Pentyl-, Hexyl-, Decyl-, Tridecyl- oder Pentadecylgruppe. Als C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-Substituent kommt vorzugsweise die n-Butyloxygruppe in Frage. Für den Fall, daß X einen Valenzstrich darstellt, kommt insbesondere für R<sup>1</sup> ein Wasserstoffatom in Frage.

X bedeutet im besonderen einen Valenzstrich oder ein Sauerstoff oder Schwefelatom, vorzugsweise jedoch einen Valenzstrich.

R<sup>2</sup> ist vorzugsweise eine geradkettige C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub>-Alkyl-, insbesondere eine C<sub>8</sub>-C<sub>16</sub>, C<sub>8</sub>-C<sub>15</sub> oder C<sub>10</sub>-C<sub>15</sub>-Alkylengruppe, wie beispielsweise die Octylen-, Decylen-, Undecylen-, Dodecylen-, Tridecylen-, Tetradeceylen-, Pentadecylen-, Hexadecylen- und Heptadecylengruppe, wobei die Decylen-, Undecylen-, Dodecylen-, Tridecylen- und Tetradeceylengruppe besonders bevorzugt sind.

In der Formel I kommt für R<sup>3</sup> insbesondere eine geradkettige C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylengruppe, vorzugsweise die Propylengruppe in Frage, die durch eine Hydroxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkylmercapto-, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkylsulfon-, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkylsulfonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkoxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkoxy-carbonyl- oder C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkylaminocarbonylgruppe substituiert sein kann, wobei die zuvor genannten C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkylteile vorzugsweise 8-16, insbesondere 10-15 Kohlenstoffatome enthalten. Für den Fall, daß R<sup>3</sup> eine Propylengruppe darstellt, können die zuvor genannten Substituenten in 1- oder 2-Stellung der Propylengruppe stehen, wobei die Gruppe R<sup>1</sup>-X-R<sup>2</sup>-S(O)<sub>n</sub> als 3-ständig bezeichnet werden soll, und die Gruppe -Y-P(O<sub>2</sub>)-O-R<sup>4</sup>-N(R<sup>5</sup>)<sub>3</sub> dann in Abhängigkeit der oben genannten Substituenten in 2- bzw. 1-Stellung stehen muß.

Als Substituenten der Gruppe R<sup>3</sup> kommen in diesem Sinne vorzugsweise die folgenden Gruppen in Frage: C<sub>8</sub>-C<sub>16</sub>-Alkoxy-, wie z.B. die Octyloxy-, Decyloxy-, Undecyloxy-, Dodecyloxy- oder Hexadecyloxygruppe; eine C<sub>10</sub>-C<sub>16</sub>-Alkylmercapto-, wie z.B. Decylmercapto- oder Undecylmercapto-, sowie eine C<sub>10</sub>-C<sub>15</sub>-Alkoxy-carbonyl-, wie z.B. die Decyloxy-carbonylgruppe; eine C<sub>10</sub>-C<sub>15</sub>-Alkylaminocarbonyl-, wie z.B. die Decylaminocarbonyl-, eine C<sub>10</sub>-C<sub>15</sub>-Alkylcarbonylaminogruppe, wie z.B. die Decylcarbonylaminogruppe.

In der allgemeinen Formel II kommen für Z vorzugsweise Hydroxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkylmercapto-, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkylsulfonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkylsulfonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkoxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkoxy-carbonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkylaminocarbonyl- oder C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkylcarbonylaminogruppe in Frage, wobei die Alkylteile bevorzugt 8-16 C-Atome, insbesondere 10-15 C-Atome enthalten.

R<sup>4</sup> bedeutet insbesondere eine geradkettige oder verzweigte C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylengruppe, wobei die Ethylengruppe bevorzugt ist.

Für R<sup>5</sup> kommt insbesondere ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylgruppe, vorzugsweise die Methylgruppe in Frage.

Unter der Definition der -N<sup>+</sup>(R<sup>5</sup>)<sub>3</sub>-Gruppe bei Verbindungen der Formel I und II sollen sowohl die identisch substituierten Stickstoffderivate, wie z.B. die Trimethylammoniumgruppe, als auch die gemischt substituierten Derivate, wie z.B. Dimethylammonium, Diethylammonium-, n-Butyl-dimethylammonium oder Methyl-di-ethylammoniumgruppe verstanden werden bzw. alle durch die Kombination der in der Definition von R<sup>5</sup> genannten Gruppen möglichen Varianten.

Besonders bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel II sind solche, in denen die Gruppe R<sup>1</sup>-X-R<sup>2</sup>- eine C<sub>8</sub>-C<sub>16</sub>-Alkylgruppe darstellt, wie beispielsweise die Octyl-, Decyl-, Undecyl-, Dodecyl-, Tridecyl-, Pentadecyl- und Hexadecylgruppe, und Z eine C<sub>10</sub>-C<sub>15</sub>-Alkylmercapto-, C<sub>10</sub>-C<sub>15</sub>-Alkoxy-, C<sub>10</sub>-C<sub>15</sub>-Alkoxy-carbonyl-, C<sub>10</sub>-C<sub>15</sub>-Alkylaminocarbonyl- oder C<sub>10</sub>-C<sub>15</sub>-Alkylcarbonylaminogruppe, wie beispielsweise die Decylmercapto-, Undecylmercapto-, Decyloxy-, undecyloxy-, Dodecyloxy-, Decyloxy-carbonyl-, Decylaminocarbonyl- oder Decylcarbonylaminogruppe.

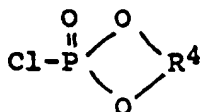
Die Verbindungen der Formel I und II können nach den in EP-A-50,327 beschriebenen Verfahren hergestellt werden.

Zur Herstellung der Verbindungen der Formel I und II eignet sich jedoch vorzugsweise das folgende Verfahren:

Eine Verbindung der allgemeinen Formel III

R<sup>1</sup>-X-R<sup>2</sup>-S(O)<sub>n</sub>-R<sup>3</sup>-YH (III)

in der R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, X, Y und n die oben angegebene Bedeutung haben, wird mit einer Verbindung der allgemeinen Formel IV



(IV)

in der R<sup>4</sup> die oben genannte Bedeutung hat, in Gegenwart eines säurebindenden Mittels umgesetzt und das Reaktionsprodukt direkt mit gegebenenfalls alkylisiertem Ammoniak behandelt. Die Verbindungen III können analog zu LIPIDS 22, 947 (1987) und dort weiter zitierter Literatur hergestellt werden. Verbindungen der Formel IV sind kommerziell erhältlich.

- 5 Das Verfahren wird in der Regel so durchgeführt, daß ein Alkanol bzw. Alkanthiol der allgemeinen Formel III mit einer Verbindung der allgemeinen Formel IV in Gegenwart eines säurebindenden Mittels, wie z.B. Triethylamin in einem absoluten, inerten organischen Lösungsmittel, wie z.B. chlorierter Kohlenwasserstoff oder Toluol, bei Temperaturen um den Gefrierpunkt bis Raumtemperatur reagiert, und das Reaktionsprodukt direkt mit gegebenenfalls alkylisiertem Ammoniak behandelt wird. Dazu löst man den Ammoniak oder das Alkylamin in einem Medium, das sowohl den Phosphorsäurediester als auch Ammoniak oder das Amin genügend gut löst, wozu sich besonders Mischungen aus Acetonitril oder niederen Alkoholen mit chlorierten Kohlenwasserstoffen eignen und vervollständigt die Reaktion bei einer Temperatur von 20 bis 70°C.

- Man kann auch stufenweise vorgehen, also zuerst eine Alkylammoniumgruppe einführen und mit Alkylhalogenid anschließend zum Di- oder Trialkylammoniumalkylester umsetzen.

Sämtliche Zwischenstufen sowie Endprodukte lassen sich bequem säulenchromatographisch mit üblichen Elutionsmitteln, wie z.B. Ether, Ligroin, chlorierten Kohlenwasserstoffen, niederen Alkoholen oder Mischungen derselben, an Kieselgel reinigen, wobei im Falle des betainartigen Endprodukts zweckmäßig etwas Wasser zugesetzt wird.

- 20 Die Verbindungen der Formel I und II können auch nachträglich in andere Verbindungen der Formel I und II umgewandelt werden, wie z.B. durch Oxidation von Verbindungen mit n=0 in Verbindungen mit n=1 oder n=2.

- Die pharmakologisch verträglichen Salze erhält man in üblicher Weise, z.B. durch Neutralisation der Verbindungen der Formel I mit nichttoxischen anorganischen oder organischen Säuren, wie z.B. Salz-, Schwefel-, Phosphor-, Bromwasserstoff-, Essig-, Milch-, Zitronen-, Äpfel-, Salicyl-, Malon-, Mal ein- oder Bernsteinsäure.

- Die Arzneimittel enthaltend Verbindungen der Formel I oder II zur Behandlung von viralen Infektionen können in flüssiger oder fester Form enteral oder parenteral appliziert werden. Hierbei kommen die üblichen Applikationsformen in Frage, wie beispielsweise Tabletten, Kapseln, Dragées, Sirupe, Lösungen oder Suspensionen. Als Injektionsmedium kommt vorzugsweise Wasser zur Anwendung, das die bei Injektionslösungen üblichen Zusätze wie Stabilisierungsmittel, Lösungsvermittler und Puffer enthält. Derartige Zusätze sind z.B. Tartrat- und Zitratpuffer, Ethanol, Komplexbildner, wie Ethylendiamintetraessigsäure und deren nichttoxischen Salze, hochmolekulare Polymere, wie flüssiges Polyethylenoxid zur Viskositätsregulierung. Flüssige Trägerstoffe für Injektionslösungen müssen steril sein und werden vorzugsweise in Ampullen abgefüllt. Feste Trägerstoffe sind beispielsweise Stärke, Lactose, Mannit, Methylcellulose, Talkum, hochdisperse Kieselsäuren, höher molekulare Fettsäuren, wie Stearinsäure, Gelatine, Agar-Agar, Calciumphosphat, Magnesiumstearat, tierische und pflanzliche Fette, feste hochmolekulare Polymere, wie Polyethylenglykole, etc.. Für orale Applikationen geeignete Zubereitungen können gewünschtenfalls Geschmacks- oder Süßstoffe enthalten.

- 40 Die Dosierung kann von verschiedenen Faktoren, wie Applikationsweise, Spezies, Alter oder individuellem Zustand abhängen. Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden üblicherweise in Mengen von 0,1 - 100 mg, vorzugsweise 0,2 - 80 mg pro Tag und pro kg Körpergewicht appliziert. Bevorzugt ist es, die Tagesdosis auf 2-5 Applikationen zu verteilen, wobei bei jeder Applikation 1-2 Tabletten mit einem Wirkstoffgehalt von 0,5 - 500 mg verabreicht werden. Die Tabletten können auch retardiert sein, wodurch sich die Anzahl der Applikationen pro Tag auf 1-3 vermindert. Der Wirkstoffgehalt der retardierten Tabletten kann 2 - 1000 mg betragen. Der Wirkstoff kann auch durch Dauerinfusion gegeben werden, wobei die Mengen von 5 - 1000 mg pro Tag normalerweise ausreichen.

- Im Sinne der vorliegenden Erfindung kommen außer den in den Beispielen genannten Verbindungen und der durch Kombination aller in den Ansprüchen genannten Bedeutungen der Substituenten die folgenden Verbindungen der Formel I in Frage:

1. 3-Dodecylmercaptopropyl-1-phosphorsäure-monocholinester
2. 3-Dodecylsulfonylpropyl-1-phosphorsäure-monocholinester
3. 3-(2-Pentadecyloxy-ethylmercapto)propyl-1-phosphorsäure-monocholinester
4. 3-(2-Pentadecyloxy-ethylsulfonyl)propyl-1-phosphorsäure-monocholinester
- 55 5. 3-(2-Pentadecylmercapto-ethylmercapto)propyl-1-phosphorsäure monocholinester
6. 3-(2-Pentadecylsulfonyl-ethylmercapto)propyl-1-phosphorsäure monocholinester
7. 3-Tetradecylmercaptopropyl-1-phosphorsäure-monocholinester
8. 3-(4-Tridecyloxy-butylmercapto)propyl-1-phosphorsäure-monocholinester

9. 3-Pentadecylmercaptopropyl-1-phosphorsäure-monocholinester
  10. 3-(10-n-Butoxy-decyloxy-ethylmercapto)propyl-1-phosphorsäuremonocholinester
  11. 3-(11-Hexyloxy-undecylmercapto)propyl-1-phosphorsäure-monocholinester
  12. 3-(7-Decyloxy-heptylmercapto)propyl-1-phosphorsäure-monocholinester
  - 5 13. Thiophosphorsäure-O-chol inester-S-3-heptadecyl-mercaptopropylester
- Außerdem kommen beispielsweise die folgenden Verbindungen der Formel II in Frage:
1. 3-Dodecylmercapto-2-decylmercaptopropyl-1-phosphorsäure-monocholinester
  2. 3-Dodecylmercapto-2-decyloxy-carbonylpropyl-1-phosphorsäuremonocholinester
  3. 3-Dodecylmercapto-2-decylaminocarbonylpropyl-1-phosphorsäuremonocholinester
  - 10 4. 3-(12-Pentyloxy-dodecylmercapto)-2-decyloxypropyl-1-phosphorsäure-monocholinester
  5. 3-Undecylsulfonyl-2-undecyloxypropyl-1-phosphorsäure-monocholinester
  6. 3-Tridecylsulfinyl-2-undecyloxypropyl-1-phosphorsäure-monocholinester
  7. 3-Tridecylsulfonyl-2-undecyloxypropyl-1-phosphorsäure-monocholinester
  8. 3-Tetradecylsulfonyl-2-undecyloxypropyl-1-phosphorsäure-monocholinester
  - 15 9. 3-Tridecylmercapto-2-decylmercaptopropyl-1-phosphorsäure-monocholinester
  10. 3-Tetradecylmercapto-2-decylmercaptopropyl-1-phosphorsäuremonocholinester
  11. 3-Decylmercapto-1-dodecyloxypropyl-2-phosphorsäure-monocholinester
  12. 3-Dodecylmercapto-1-decyloxypropyl-2-phosphorsäure-mono-cholinester
  13. 1,3-Bis-(undecylmercapto)-propyl-2-phosphorsäure-monocholinester

#### Beispiel 1

##### 25 3-Dodecylmercapto-2-decyloxypropyl-1-phosphorsäure-monocholinester

4.4 g 3-Dodecylmercapto-2-decyloxypropanol-1 in 30 ml Dichlormethan sowie 4.1 ml Triethylamin werden bei -25°C mit einer Lösung aus 2.6 g 2-Chlor-2-oxo-1,3,2-dioxaphospholan (Fluka) in 10 ml Dichlormethan versetzt und 30 Minuten gerührt. Dann läßt man auf RT erwärmen, entfernt das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer und suspendiert den Rückstand in Ether. Nach Abtrennen des Triethylammoniumsalzes wird das Filtrat erneut eingedampft und der ölige Rückstand in 30 ml Acetonitril aufgenommen. Die klare Lösung wird durch Einleiten bei 20°C mit Trimethylamin gesättigt und 96 Stunden bei RT im geschlossenen Gefäß gerührt. Danach wird der Niederschlag abgesaugt, mit Acetonitril gewaschen und aus Dichlormethan/Aceton umkristallisiert. Ausb. 4.48 g (58 % d.Th.), Schmp. 196-200°C.

35 Das Ausgangsmaterial wurde analog zu LIPIDS 22, 947 (1987) und dort zitierter Literatur hergestellt, indem man das Natriumsalz des 1,3-Benzylidenglycerins mit Decylbromid in DMF umsetzt (Chromatographie an Kieselgel mit Ether/Hexan 1/5 als Eluens, gelbes Öl, Ausb. 59 %), das erhaltene 1,3-Dioxan mit NBS in Dichlormethan öffnet zum 3-Brom-2-decyloxypropylbenzoat (gelbes Öl, als Rohprodukt in die nächste Reaktion eingesetzt) und dieses mit dem Natriumsalz des Dodecylmercaptans in Ethanol zur  
40 Reaktion bringt (Chromatographie an Kieselgel mit Ether/Hexan 1/5 als Eluens, gelbes Öl, Ausb. 78 %).

#### Beispiel 2

45 3-Decylmercapto-2-decyloxypropyl-1-phosphorsäure-monocholinester wurde analog zu Bsp. 1 hergestellt.

Ausbeute 44 %, Schmp. 195°C.

Das als Edukt verwendete 3-Decylmercapto-2-dodecyloxypropanol-1 wurde wie unter Bsp. 1 beschrieben hergestellt (farbloses Öl, Ausb. 61 %).

#### Beispiel 3

55 3-Decylmercapto-2-decyloxypropyl-1-phosphorsäure-monocholinester wurde analog zu Bsp. 1 hergestellt.

Ausbeute 37 %, wachartige Konsistenz.

Das als Edukt verwendete 3-Decylmercapto-2-decyloxypropanol-1 wurde wie unter Bsp. 1 beschrieben hergestellt (gelbliches Öl, Ausb. 47 %).



Beispiel 4

3-Dodecylmercapto-2-dodecyloxypropyl-1-phosphorsäure-monocholinester wurde analog zu Bsp. 1 hergestellt.

5 Ausbeute 61% %, Schmp. 230°C (Zers.). Das Ausgangsmaterial 3-Dodecylmercapto-2-dodecyloxypropanol-1 erhielt man analog zum unter Bsp. 1 beschriebenen Verfahren (gelbliches Öl, Ausb. 42 %).

Beispiel 5

10

3-Hexadecylmercapto-2-decyloxypropyl-1-phosphorsäure-mono-cholinester wurde analog zu Bsp. 1 hergestellt.

Ausbeute 47 %, Schmp. 192°C.

15 Das als Edukt verwendete 3-Hexadecylmercapto-2-decyloxypropanol-1 erhielt man analog zum unter Bsp. 1 beschriebenen Verfahren (gelbes Öl, Ausb. 57 %).

Beispiel 6

20 3-Decylmercapto-2-hexadecyloxypropyl-1-phosphorsäure-mono-cholinester wurde analog zu Bsp. 1 hergestellt.

Ausbeute 59 %, Schmp. 232°C (Zers.). Das Ausgangsmaterial 3-Decylmercapto-2-hexadecyloxypropanol-1 wurde wie unter Bsp. 1 beschrieben hergestellt (gelbes Öl, Ausb. 55 %).

25

Beispiel 7

3-Hexadecylmercapto-2-hexadecyloxypropyl- 1-phosphorsäure-monocholinester wurde analog zu Bsp. 1 hergestellt.

30 Ausbeute 59 %, Schmp. 233°C (Zers.).

Die Verbindung ist auf einem anderen Syntheseweg bereits in Gazz. Chim. Ital. 116 , 25 (1986) beschrieben.

Das als Edukt verwendete 3-Hexadecylmercapto-2-hexadecyloxypropanol-1 wurde wie unter Bsp. 1 beschrieben hergestellt (gelbliches Öl, Ausb. 47 %).

35

Beispiel 8

40 3-Dodecylsulfonyl-2-decyloxypropyl-1-phosphorsäure-monocholinester

1 g 3-Dodecylmercapto-2-decyloxypropyl-1-phosphorsäure-monocholin ester (Bsp. 1) wird in 10 ml Eisessig gelöst, mit 1.8 ml 30 % H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> versetzt und 20 Stunden bei 50°C gerührt. Danach entfernt man das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer, versetzt mit Wasser, engt erneut ein und versetzt mit Aceton. Nach

45 Stehen über Nacht im Kühlschrank werden die Kristalle abgesaugt, mit Aceton und Ether gewaschen und getrocknet.

Ausbeute 750 mg (71 % d.Th.), Schmp. 223-230°C.

50 Beispiel 9

3-Decylsulfonyl-2-dodecyloxypropyl-1-phosphorsäure-monocholinester wurde analog zu Bsp. 8 aus dem 3-Decylmercapto-2-dodecyloxypropyl-1-phosphorsäure-monocholinester(Bsp. 2) hergestellt. Ausbeute 66 d.Th., Schmp. 223-227°C.

55

Beispiel 10

3-Undecylmercapto-2-undecyloxypropyl-1-phosphorsäure-monocholinester wurde analog zu Bsp. 1 hergestellt.

Ausbeute 71 %, Schmp. 230-233°C (Zers.).

Das als Ausgangsmaterial verwendete 3-Undecylmercapto-2-undecyloxypropanol-1 wurde ebenfalls wie  
5 unter Bsp. 1 beschrieben hergestellt (Öl, Ausbeute 49 %).

#### Beispiel 11

10 3-Undecylmercapto-2-decyloxypropyl-1-phosphorsäuremonocholinester wurde analog zu Beispiel 10 hergestellt. Ausbeute 64 %, Schmp. 227-231° C (Zers.).

#### Beispiel 12

15 3-Tridecylmercapto-2-decyloxypropyl-1-phosphorsäuremonocholinester wurde analog zu Beispiel 10 hergestellt. Ausbeute 55 %, Schmp. 229-232° C (Zers.).

#### Beispiel 13

20 3-Tetradecylmercapto-2-decyloxypropyl-1-phosphorsäuremonocholinester wurde analog zu Beispiel 10 hergestellt. Ausbeute 63 %, Schmp. 209-214° C.

#### Beispiel 14

25 3-Pentadecylmercapto-2-decyloxypropyl-1-phosphorsäure-monocholinester wurde analog zu Beispiel 10 hergestellt. Ausbeute 31 %, Schmp. 185° C.

#### Beispiel 15

30 3-Octylmercapto-2-decyloxypropyl-1-phosphorsäuremonocholin wurde analog zu Beispiel 10 hergestellt.  
35 Ausbeute 45 %, Schmp. 223-228° C.

#### Beispiel 16

40 3-Decylmercapto-2-octyloxypropyl-1-phosphorsäuremonocholinester wurde analog zu Beispiel 10 hergestellt. Ausbeute 35 %, Schmp. 221-225°C.

#### Beispiel 17

45 3-Dodecylmercapto-2-octyloxypropyl-1-phosphorsäuremonocholinester wurde analog zu Beispiel 10 hergestellt. Ausbeute 43 %, Schmp. 198-206° C.

#### Beispiel 18

50 3-Dodecylmercapto-2-methoxypropyl-1-phosphorsäure-monocholinester wurde analog zu Beispiel 10 hergestellt. Ausbeute 39 %, Schmp. >270° C (Zers.).

#### Beispiel 19

55 2,3-Bis-(undecylmercapto)-propyl-1-phosphorsäure-monocholinester wurde analog zu Beispiel 10 hergestellt.

stellt. Ausbeute 62%, Schmp. 197-205° C. Die Ausgangsverbindung 2,3-Bis-(undecylmercapto)propanol-1 wird durch Umsetzung von 2,3-Dibrompropan-1-ol mit dem Natriumsalz des Undecylmercaptans in DMF in 61 % Ausbeute als Öl erhalten.

5

#### Beispiel 20

1,3-Bis-(dodecylmercapto)-propyl-1-phosphorsäure-monocholinester wurde analog zu Beispiel 10 hergestellt. Ausbeute 26 %, Schmp. 208-212° C. Die Ausgangsverbindung 1,3-Bis-(dodecylmercapto)-propan-2-ol wird durch Umsetzung von 1,3-Dibrompropan-2-ol mit dem Natriumsalz des Dodecylmercaptans in DMF in 67 % Ausbeute als Öl erhalten.

#### Beispiel 21

15

#### 3-Dodecylmercapto-2-decylcarbonylamino-propyl-1-phosphorsäuremonocholinester

- a) 3-Dodecylmercapto-2-aminopropionsäure  
16.5 g (0.42 mol) festes Natriumhydroxid wurden in 1600 ml Ethanol gelöst, mit einer Lösung aus 25 g (0.21 mol) D,L-Cystein in 150 ml Ethanol versetzt und nach Zutropfen von 60 ml (0.25 mol) Dodecylbromid 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde der Niederschlag abgesaugt, mit Ethanol gewaschen und in Wasser gelöst. Nach Ansäuern mit 4 N Salzsäure ließ sich der Niederschlag nach 2 h bei 5°C absaugen. Ausbeute 48.2 g (81 %), Schmp. 215-218°C (Zers.).
- b) 3-Dodecylmercapto-2-aminopropionsäureethylester  
Die freie Säure der letzten Reaktion wurde in 1 l Ethanol suspendiert und unter gel. Indem Einleiten von Chlorwasserstoff 4 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Lösungsmittel entfernt und das Hydrochlorid aus Ether/Isohexan kristallisiert. Ausbeute 48.5 g (84 %), Schmp. 103-106°C.
- c) 3-Dodecylmercapto-2-decylcarbonylamino-propionsäure-ethylester  
8.7 g (24.6 mol) des Hydrochlorids der letzten Reaktion wurden in einer Mischung aus 90 ml Dichlormethan und 10.5 ml Triethylamin suspendiert und bei RT langsam mit 5.6 g (27.4 mmol) Undecanoylchlorid in 50 ml Dichlormethan versetzt. Die Suspension wurde über Nacht gerührt, mit 200 ml ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung versetzt, die organische Phase mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde ohne weitere Reinigung in die nächste Reaktion eingesetzt.
- d) 3-Dodecylmercapto-2-decylcarbonylamino-propanol-1  
Das Rohprodukt der letzten Reaktion in 25 ml THF wurde bei RT zu einer Suspension aus 0.9 g LiBH<sub>4</sub> in 25 ml THF getropft und 3 h nachgerührt. Dann wurde vorsichtig durch Zugabe von 50 ml ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung hydrolysiert, mit 100 ml Ether verdünnt, die organische Phase nach dem Ausschütteln abgetrennt, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde durch Chromatographie an Kieselgel mit Ether/Isohexan als Eluens gereinigt. Ausbeute 8.9 g (81 %, bezogen auf den eingesetzten 3-Dodecylmercapto-2-aminopropionsäureethylester), Schmp. 64-67°C.
- e) 3-Dodecylmercapto-2-decylcarbonylamino-propan-1-phosphorsäure-monocholinester wurde in Analogie zu Bsp. 1 hergestellt.  
Ausbeute 67 %, Schmp. 191-194°C.

45

#### Beispiel 22

3-Dodecylsulfinyl-2-decyloxypropyl-1-phosphorsäure-monocholinester  
1 g 3-Dodecylmercapto-2-decyloxypropyl-1-phosphorsäure-monocholinester (Bsp. 1) wurde in 8 ml Eisessig gelöst, mit 0.2 ml 30 % H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> versetzt und 3 Tage bei RT gerührt. Danach wurde im Rotationsverdampfer eingeeengt und der Rückstand aus Aceton kristallisiert. Ausbeute 0.65 g (63 %), Schmp. 230-233°C (Zers.).

#### Beispiel 23

3-Tetradecylsulfinyl-2-decyloxypropyl-1-phosphorsäure-monocholinester wurde analog zu Beispiel 22 aus dem 3-Tetradecylmercapto-Derivat (Bsp. 13) in 71 % Ausbeute, Schmp. 225-230°C hergestellt.

Beispiel 24

3-Undecylsulfinyl-2-undecyloxypropyl-1-phosphorsäure-monocholinester wurde analog zu Beispiel 22 aus dem 3-Undecylmercapto-Derivat (Bsp. 10) in 61 % Ausbeute, Schmp. 232-235°C (Zers.) hergestellt.

5

Beispiel 25

3-Tridecylsulfinyl-2-decyloxypropyl-1-phosphorsäure-monocholinester wurde analog zu Beispiel 22 aus dem 3-Tridecylmercapto-Derivat (Bsp. 12) in 68 % Ausbeute, Schmp. 232-234°C (Zers.) hergestellt.

10

Beispiel 26

3-Decylsulfinyl-2-decyloxypropyl-1-phosphorsäure-monocholinester wurde analog zu Beispiel 22 aus dem 3-Decylmercapto-Derivat (Bsp. 2) in 61 % Ausbeute, Schmp. >226°C (Zers.) hergestellt.

15

Beispiel 27

3-Undecylmercapto-2-decyloxymethylpropyl-1-phosphorsäure-monocholinester wurde analog zu LIPIDS, 22, 947 (1987) hergestellt, wobei das 5-Decyloxymethyl-2-phenyl-1,3-dioxan durch Reaktion des 5-Hydroxymethyl-Derivats mit Natriumhydrid in DMF und Umsetzung mit Decylbromid in 73 % Ausbeute erhalten wurde. Ausbeute 49 %. Schmp. 217-220°C (Zers.).

20

25

Beispiel 281-Dodecylmercapto-3-decyloxypropyl-2-phosphorsäure-monocholinester

30

## a) 1-Decyloxy-2,3-epoxypropan

4.23 ml (0.05 mol) Epibromhydrin in einem Zweiphasengemisch aus 150 ml Dichlormethan, 150 ml 50 % NaOH und 3.4 g Tetrabutylammoniumhydrogensulfat wurden bei RT mit 9.52 ml (0.05 mol) 1-Decanol versetzt und über Nacht gerührt. Dann wurde mit Wasser verdünnt, die organische Phase abgetrennt, mit Wasser gewaschen und eingedampft. Der ölige Rückstand wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel 60 mit Ether/Isohexan 1/15 gereinigt. Ausbeute 5.0 g (47 %).

35

## b) 1-Dodecylmercapto-3-decyloxypropanol-2

1.6 g (7.5 mmol) des Epoxids der letzten Reaktion in 16 ml Ethanol wurden bei RT mit 2.3 ml (9.6 mmol) Dodecylmercaptan und 0.2 g gepulverter KOH versetzt und über Nacht gerührt. Danach wurde mit Wasser verdünnt, mit Dichlormethan extrahiert, die organische Phase mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel 60 mit Ether/Isohexan 1/5 gereinigt. Ausbeute 2.4 g (76 %), farbloses Öl.

40

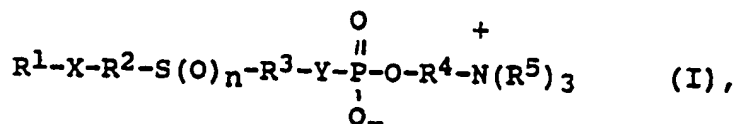
c) 1-Dodecylmercapto-3-decyloxypropyl-2-phosphorsäure-monocholinester wurde analog zu Bsp. 1 hergestellt. Ausbeute 54 %, Schmp. 219-224°C.

45

Ansprüche

1. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel I

50



55

in der

X einen Valenzstrich, Sauerstoff, Schwefel, die Sulfinyl-oder Sulfonylgruppe, eine Aminocarbonyl-, Carbonyl-amino oder Ureidogruppe, einen C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkylen- oder Phenylenrest,

Y Sauerstoff oder Schwefel,

R<sup>1</sup> Wasserstoff, einen geradkettigen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten Alkylrest mit 1-18 Kohlenstoffatomen, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Phenyl, Halogen, eine C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylmercapto-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-carbonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkansulfinyl- oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkansulfonylgruppe substituiert ist,

R<sup>2</sup> einen geradkettigen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten Alkylrest mit 1-18 Kohlenstoffatomen, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Halogen, Phenyl, eine C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-carbonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylmercapto-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkansulfinyl- oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkansulfonylgruppe substituiert ist,

R<sup>3</sup> eine geradkettige oder verzweigte, gesättigte oder ungesättigte Alkylkette mit 2-8 Kohlenstoffatomen, wobei eine Methylengruppe durch einen C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkanring ersetzt sein kann und die gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Hydroxy, Halogen, Nitril, eine C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl-, Phenyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkoxy-carbonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkylmercapto-, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkylmercapto-, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkansulfinyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkansulfonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Acylaminogruppe oder durch C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkoxy substituiert ist, das wiederum durch Phenyl, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkylmercapto-, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkansulfinyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkansulfonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Acylamino-, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Nitril-, Hydroxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkoxy oder C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkylcarbamoyl substituiert sein kann,

R<sup>4</sup> eine geradkettige oder verzweigte Alkylkette mit 2-4 Kohlenstoffatomen,

R<sup>5</sup> Wasserstoff oder eine C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylgruppe und die drei Substituenten R<sup>5</sup> am Stickstoffatom gleich oder verschieden sein können, und

n die Zahlen 0, 1 oder 2 bedeuten,

deren pharmakologisch unbedenkliche Salze sowie optische Isomere zur Herstellung von Arzneimitteln mit antiviraler Wirkung.

2. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1, in der

X einen Valenzstrich, Sauerstoff, Schwefel,

Y Sauerstoff oder Schwefel,

R<sup>1</sup> Wasserstoff, einen geradkettigen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten Alkylrest mit 1-18 Kohlenstoffatomen,

R<sup>2</sup> eine geradkettige oder verzweigte, gesättigte oder ungesättigte Alkylkette mit 1-18 Kohlenstoffatomen,

R<sup>3</sup> eine geradkettige oder verzweigte, gesättigte oder ungesättigte Alkylkette mit 2-8 Kohlenstoffatomen, die auch Teil eines C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkanrings sein kann und die gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkylmercapto-, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkansulfinyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkansulfonyl- oder durch C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkoxy substituiert ist,

R<sup>4</sup> eine geradkettige oder verzweigte Alkylkette mit 2-4 Kohlenstoffatomen,

R<sup>5</sup> Wasserstoff oder eine C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylgruppe und

n die Zahlen 0, 1 oder 2

bedeuten.

3. Verwendung von Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1 oder 2, in der

X einen Valenzstrich, Sauerstoff, Schwefel,

Y Sauerstoff oder Schwefel,

R<sup>1</sup> Wasserstoff, ein geradkettiger oder verzweigter, gesättigter oder ungesättigter Alkylrest mit 1-18 Kohlenstoffatomen ist,

R<sup>2</sup> eine geradkettige oder verzweigte, gesättigte oder ungesättigte Alkylkette mit 1-18 Kohlenstoffatomen bedeutet,

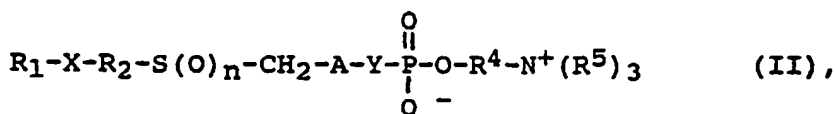
R<sup>3</sup> eine Alkylkette mit 3 Kohlenstoffatomen ist, die ein- oder mehrfach durch C<sub>10</sub>-C<sub>15</sub>-Alkylmercapto-, C<sub>10</sub>-C<sub>15</sub>-Alkansulfinyl-, C<sub>10</sub>-C<sub>15</sub>-Alkansulfonyl oder durch C<sub>10</sub>-C<sub>15</sub>-Alkoxy substituiert ist,

R<sup>4</sup> eine Alkylkette mit 2 Kohlenstoffatomen

R<sup>5</sup> Wasserstoff, Methyl oder Ethyl und

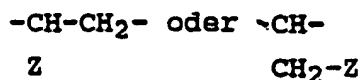
n die Zahlen 0, 1 oder 2 bedeuten.

4. Verbindungen der Formel II



in der

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, n, X, Y, R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> die in den Ansprüchen 1-3 angegebenen Bedeutungen haben und A die Gruppe



- 5 darstellt, und  
 Z eine C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkoxy-carbonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkylaminocarbonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkylmercapto-, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkansulfinyl-,  
 C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkansulfonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkylcarbonylamino-, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkylaminocarbonyl- oder C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkoxygruppe  
 bedeutet, sowie deren pharmakologisch unbedenkliche Salze und optische Isomere, mit Ausnahme der  
 10 Verbindung 3-Hexadecylmercapto-2-hexadecyloxypropyl-1-phosphorsäure-monocholinester.  
 5. Verbindungen der Formel II gemäß Anspruch 4, in der die Gruppe R<sup>1</sup>-X-R<sup>2</sup> einen C<sub>8</sub>-C<sub>16</sub>-Alkylrest  
 bedeutet.  
 6. Verbindungen gemäß Anspruch 4 oder 5, ausgewählt aus der Gruppe der folgenden Verbindungen:  
 3-Dodecylmercapto-2-decyloxypropyl-1-phosphorsäure-monocholinester  
 3-Decylmercapto-2-dodecyloxypropyl-1-phosphorsäure-monocholinester  
 15 3-Dodecylmercapto-2-dodecyloxypropyl-1-phosphorsäure-monocholinester  
 3-Undecylmercapto-2-undecyloxypropyl-1-phosphorsäure-monocholinester  
 3-Tridecylmercapto-2-decyloxypropyl-1-phosphorsäure-monocholinester  
 3-Dodecylmercapto-2-decylmercapto-2-propyl-1-phosphorsäure-monocholinester  
 3-Dodecylsulfonyl-2-decyloxypropyl-1-phosphorsäure-monocholinester  
 20 3-Decylsulfonyl-2-dodecyloxypropyl-1-phosphorsäure-monocholinester  
 3-Undecylsulfinyl-2-undecyloxypropyl-1-phosphorsäure-monocholinester.  
 7. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung gemäß Anspruch 4, 5 oder 6 neben üblichen  
 Träger- und Hilfsstoffen.  
 8. Verwendung von Verbindungen gemäß Anspruch 4-6 zur Herstellung von Arzneimitteln mit viraler oder  
 25 antiviraler Wirkung.  
 9. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I gemäß einem der Ansprüche 1-6, dadurch  
 gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel III  

$$\text{R}^1\text{-X-R}^2\text{-S(O)}_n\text{-R}^3\text{-YH} \quad (\text{III})$$
  
 in der R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, X, Y und n die oben angegebene Bedeutung haben, mit einer Verbindung der allgemeinen  
 30 Formel IV



- 35 in der R<sup>4</sup> die oben genannte Bedeutung hat, in Gegenwart eines säurebindenden Mittels umgesetzt und das  
 Reaktionsprodukt direkt mit gegebenenfalls alkyltem Ammoniak behandelt und anschließend isoliert.  
 40 10. Verfahren zur Herstellung von Arzneimitteln enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I gemäß  
 einem der Ansprüche 1-6, dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der Formel I mit pharmakolo-  
 gisch üblichen Hilfs- oder Trägerstoffen vermischt und zu pharmazeutischen Zubereitungen verarbeitet.